N° 15

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE-LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

Année 1975

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Maurice LIBERMAN

né le 17 Novembre 1948 à Paris 10e

Présentée et soutenue publiquement le

HEMOGLOBINES S ET HAUTES ALTITUDES

PRESIDENT : L.C. BRUMPT, PROFESSEUR

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE-LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

Année 1975

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Maurice LIBERMAN

né le 17 Novembre 1948 à Paris 10e

Présentée et soutenue publiquement le

HEMOGLOBINES S ET HAUTES ALTITUDES

PRESIDENT : L.C.BRUMPT , PROFESSEUR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

Doyens Honoraires : Professeurs J. BERNARD - Professeur J.J. BERNIER

Professeurs Honoraires : M. AUBRY - C. LAUNAY - R. WORMS

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

P r o f e s s e u r s

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de clinique des maladies cutanées
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J.BERNIER	Prof. de clinique Gastro-entérologie
J.P.FERRIER	Prof. Agrégé
J.C.RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Prof.
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

J.PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	PROF. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

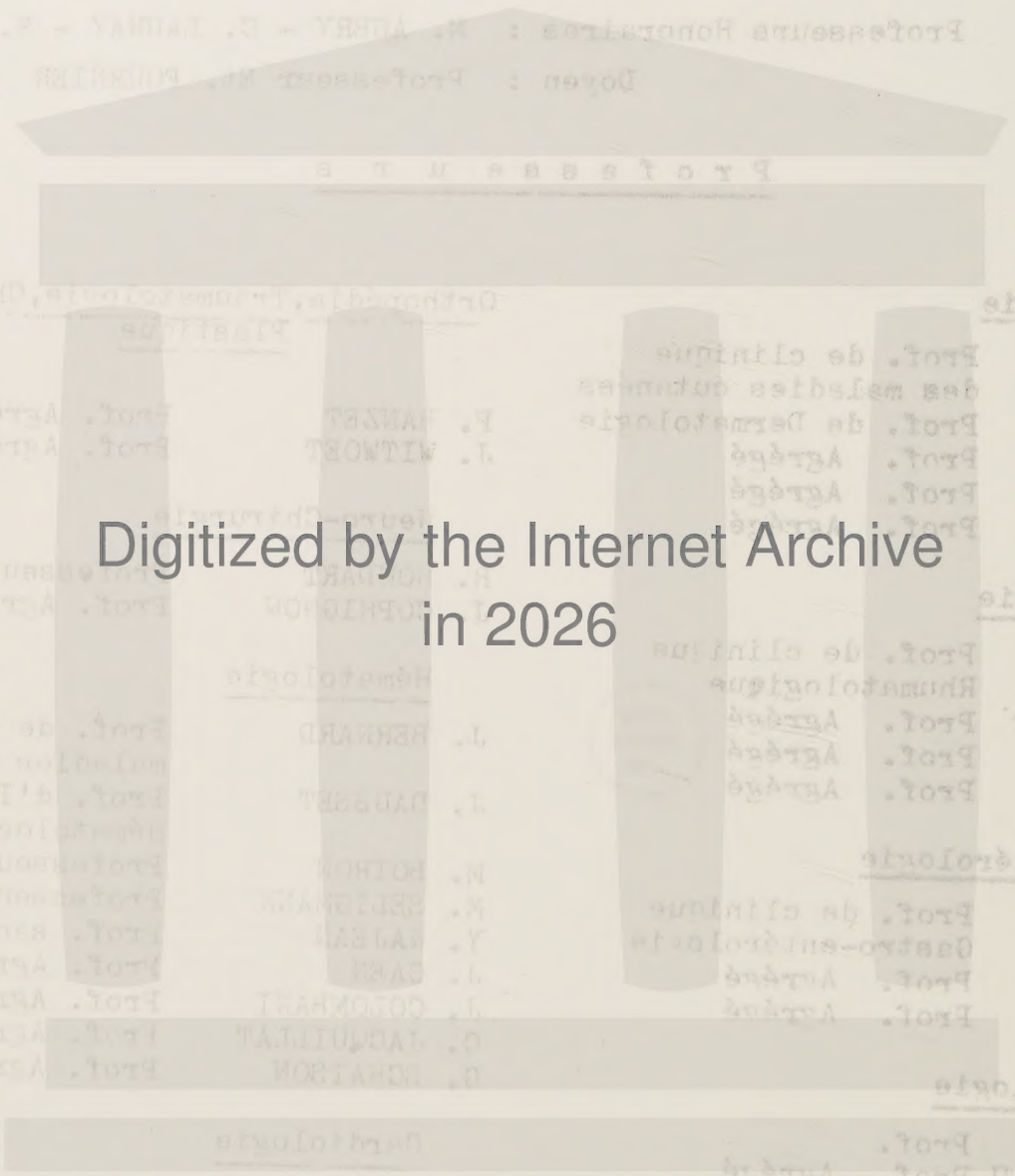
Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SKAMA CHALOUM	Prof. Agrégé
K. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTA	Prof. Agrégé

.../...



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0022

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de clinique Toxicologie
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine Légale et Toxicologie
M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Neurologie

L. PEPIN	Prof. sans chaire

Psychiatrie Adulte

A. GORCEIX	Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS	Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET	Prof. sans chaire
B. LABRUNE	Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN	Professeur
P. ENGELMANN	Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN	Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX	Prof. de clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS	Prof. Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL	Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE	Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN	Prof. sans chaire
M. MAILLET	Prof. Agrégé
C. BOUTON	Chargé de Cours

Anatomie-Pathologique

J. ROUJEAU	Professeur
N. CHELLOUL	Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL	Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE	Prof. Agrégé
E. ECHTER	Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET	Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE	Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN	Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT	Professeur

Biophysique

A. DJOURNO	Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT	Prof. Agrégé
M. DUVEILLEROY	Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC	Prof. sans chaire
J.P.MARTINEAUD	Prof. sans chaire
H. MAMO	Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON	Professeur
P. TIOLLAIS	Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT	Chargé de Cours

Anatomie

J.P. LASSAU	Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR	Chargé de Cours

MEDECINS - CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri -
COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude -
FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre -
HELIE Jules - HERRAULT André - LABAYLE Jean-André -
LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René -
MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude -
SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD JEAN-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice -
BENAD - BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis -
Mme CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves -
M.M. DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis -
DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard -
FERREZ Bernard - GANAM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse -
M.M. GOUDAL Henri - GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude -
KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - LOGEAY René -
LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. -
Mme MAY Véra - M.M. MAZZA Roger - MIKOL François -
M.M. NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice -
PASQUIER Pierre - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis -
POUJOL Jean - RACINE Yves - RENE LOUIS - Mme RENIE Odile -
M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon -
SUCHESTOW - SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François -
VANTELON Jacques de VERBIZIER J. - VERGNON L. - VIGUIE Roger -
Mme XIMENES Geneviève -

A Monsieur le Professeur L.C. BRUMPT qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse et me guider dans son élaboration.

- A ma mère
  affectueusement

- A mon père
  qui n'attendait pas moins de moi

- A mes très chères sœurs
  Suzanne - Dorothée et Paulette

- A mon frère
  et glorieux aîné

- A Irma

- Au Docteur C. GIGNOUX avec mes remerciements
  pour son aide si aimablement donnée

- A Philippe en guise d'encouragement

I N T R O D U C T I O N

Définition :

La drépanocytose est une hémoglobinose caractérisée par une mutation sur la chaîne Bêta de l'hémoglobine.

L'hémoglobine S caractéristique de la drépanocytose possède en effet, une valine en sixième position dans la série d'acides animés qui forment les chaînes Bêta.

Répartition géographique :

Cette mutation est le plus souvent rencontrée dans la race noire; son foyer principal est en effet situé en Afrique depuis le sud du Sahara jusqu'au nord du Zambèze.

Sa fréquence moyenne dans cette partie de l'Afrique est estimée à 15 %; les taux maximums sont rencontrés chez certaines tribus de l'est Africain où ils peuvent atteindre 40 à 45 %.

On retrouve logiquement la drépanocytose chez les noirs américains avec une fréquence encore élevée d'environ 8 %.

Il existe d'autre part deux autres foyers mineurs; l'un sur le pourtour méditerranéen, en Sicile, Grèce, Turquie, Afrique du Nord et vallée du Nil; enfin un dernier dans certaines populations tribales de l'Inde, en Arabie du Sud, au Yémen et au Hadramut.

Génétique :

La drépanocytose est une malformation héréditaire de l'hémoglobine transmise sur le mode Mendélien par l'intermédiaire d'un gène communèment appelé gène S.

On distingue donc des individus homozygotes pour ce gène ou S S et des individus hétérozygotes ou A S.

La présence du gène S peut en outre se trouver associée à d'autres hémoglobinopathies telles que les hémoglobinoses C - D - et O - et à la Thalassémie.

.../...

Clinique :

La forme homozygote S S :

Elle est caractérisée par des manifestations cliniques graves rassemblées sous la dénomination de sicklanémie.

En effet, l'hémoglobine S a la particularité de se cristalliser et de déformer les hématies sous l'influence de l'anoxie en particulier, les hématies qui contiennent cette hémoglobine ont ainsi une durée de vie écourtée, ce qui explique les symptômes d'hémolyse chronique.

Sur ce fond d'anémie hémolytique chronique se greffent des accidents aigus provoqués par une anoxie occasionnelle.

L' anémie chronique :

Elle est relativement bien supportée du fait de son installation progressive.

Son taux varie selon les périodes évolutives. Elle est en principe normochrome et normocytaire, sur les frottis elle est caractérisée par la présence de drépanocytes en forme de faucilles.

La réticulocytose est constamment élevée, l'anémie s'accompagne de subictère conjonctival, d'une hypertrophie cardiaque avec souffles orificiels, d'une splénomégalie qui régresse à l'adolescence à la suite des infarctus successifs qui entraînent une rétraction cicatricielle, et fréquemment d'une hépatomégalie et de calculs biliaires.

Les troubles trophiques :

Ils s'observent surtout après l'adolescence. Ulcères de jambe siégeant surtout au tiers inférieur et d'évolution traînante.
Modifications osseuses dûes à l'hyperplasie médullaire et à l'ostéo-fibrose associées : rares déformations axiales des os longs, aspect réticulé des os courts, aspect en poil de brosse au niveau des pariétaux, corps vertébraux en forme de lentille biconcave.

Troubles du développement avec stature petite, membres grêles avec extrémités effilées paraîssant trop longs par rapport au buste raccourci par les tassements vertébraux.

L'évolution chronique est cependant entrecoupée de poussées paroxystiques de déglobulisation:

.../...

Elles surviennent spontanément en apparence, ou plus souvent à la suite de transfusion, pyrexie, pneumopathie ou infection aiguë.

Elles débutent par des frissons et une élévation thermique importante.

Elles comportent ensuite des douleurs articulaires, lombaires, musculaires et osseuses.

Les articulations sont tuméfiées et leur mobilisation est impossible.

L'anémie s'aggrave rapidement pendant que s'installe un ictère hémolytique.

De telles poussées sont souvent révélatrices de la maladie bien qu'elles soient parfois interprétées à tort comme étant le fait d'un rhumatisme articulaire aigu.

Les complications :

Elles sont nombreuses et viennent encore émailler l'évolution de la maladie.

- syndromes douloureux abdominaux dûs à de petites thromboses mésentériques ou spléniques.

- infarctus pulmonaires.

- atteintes rénales avec diminution du pouvoir de concentration, albuminurie ou hématurie.

- priapisme dû à la thrombose des corps caverneux.

- complications neurologiques : comitialité, hémiplégie, aphasie ou amaurose.

- manifestations psychiatriques .

- complications osseuses : nécroses aseptique fréquemment surinfectées et donnant ainsi des ostéomyélites aiguës.

Au total le pronostic de la sicklanémie est très défavorable. On estime en effet entre 25 et 50 % seulement la proportion de ces malades qui atteignent l'âge de deux ans.

Un très petit nombre d'entre eux parvient à l'âge adulte mais leur espérance de vie ne peut dépasser 30 ans.

.../...

La forme hétérozygote A S :

Elle est au contraire le plus souvent totalement asymptomatique dans les conditions normales, nous verrons cependant que les sujets sicklémiques ne sont pas à l'abri des complications thrombotiques lorsqu'ils sont exposés à l'anoxie.

Les sujets doubles hétérozygotes :

En ce qui les concerne, ils présentent un état intermédiaire variable :

Ainsi les sujets S C ne manifestent qu'une légère anémie avec splénomégalie fréquente et de rares épisodes d'arthralgie, cependant il semble qu'ils soient, plus que les sujets A S, exposés aux risques thrombotiques dûs à l'anoxie.

Les sujets doubles hétérozygotes S D ou S O souffrent eux d'une affection complexe similaire à celle des homozygotes S S ; ce sont cependant des cas rarissimes.

L'association S-Thalassémie est également rare. Elle donne des symptômes cliniques et hématologiques identiques à ceux de la Thalassémie.

Son pronostic fatal est dû aux accidents de falciformation.

H I S T O R I Q U E

Herrick décrivit pour la première fois en 1910 un cas d'anémie sévère chez un jeune homme de race noire qui présentait la particularité de posséder des hématies allongées en forme de faucille.

En 1917, Emmel observe la falciformation in-vitro dans un cas analogue et montre qu'il s'agit d'un phénomène acquis qui peut être réversible.

Il propose un test diagnostique de falciformation in-vitro entre lame et lamelle scellées.

Il remarque enfin que la falciformation peut se produire également chez le père de son patient qui pourtant ne présente pas d'anémie.

Hahn et Gillepsie découvrirent en 1927 que la falciformation des hématies est causée par l'anoxie. Ils montrent aussi que ce phénomène est réversible lorsque la pression partielle d'oxygène revient à la normale.

En 1932, Diggs montra que chez les sujets non anémiques, la falciformation n'apparaît que plus lentement et seulement pour une anoxie plus profonde.

Les études génétiques de Neel en 1949 confirmèrent que la sicklanémie est l'état homozygote d'une affection génétique, cependant que la sicklémie traduit l'état hétérozygote.

C'est en 1949 que Pauling mit en évidence par l'électrophorèse la présence d'une hémoglobine anormale dans les hématies des sujets drépanocytaires.

Sullivan publia en 1950 la première observation d'un cas d'infarctus splénique survenu au cours d'un vol à haute altitude, chez un sujet porteur du trait drépanocytaire.

Enfin,en 1957, Ingram précisa que l'hémoglobine S est caractérisée par la présence de valine au lieu d'acide glutamique en sixième position sur les chaînes B de l'hémoglobine.

P H Y S I O P A T H O L O G I E

La falciformation en elle même est encore mal connue.

Elle est dûe à une sorte de polymérisation des molécules d'hémoglobine S qui forment ainsi des structures à type de faisceau donnant l'apparence de cristaux liquide.

Ce sont ces structures relativement rigides qui entraînent les déformations des hématies.

Pauling donna comme hypothèse que cette polymérisation était dûe à ce que certaines zones de la surface des molécules d'hémoglobine S prennent au cours de la déoxygénation des simultitudes configurationnelles permettant leurs liaisons.

Ces liaisons pourraient alors être comparées à celles qui unissent antigènes et anticorps.

Les facteurs déclenchants de la falciformation ont été étudiés par de nombreux auteurs :

Il s'agit essentiellement de l'hypoxie, les hématies des sujets sicklanémiques falciforment lorsque la pression partielle d'oxygène devient inférieure à 40 mm Hg.

Chez les sujets sicklémiques la falciformation n'apparaît que pour une pression partielle d'oxygène inférieure de moitié.

L'acidose est un autre facteur déclenchant qui peut être considéré comme important.

Le froid possède également une influence sur la falciformation ainsi que la présence de germes dans le sang, et l'hyperleucocytose. Au contraire la pression partielle de gaz carbonique est sans aucun effet excepté par le biais de son influence sur le pH.

Cependant, d'autres conditions ont une influence directe sur la facilité que possèdent les hématies à falciformer :
Il s'agit de la concentration de l'hémoglobine S et de la nature des hémoglobines présentes à ses côtés dans les hématies.

Singer et Singer montrèrent en effet que dans une solution d'hémoglobine S, la concentration de cette dernière a une influence sur la rapidité d'apparition d'un gel au cours de la déoxygénation.

Ils montrèrent également que la présence dans la solution d'hémoglobine C ou A aux côtés de l'hémoglobine S, diminue la concentration en cette dernière nécessaire à la formation d'un gel.

Au contraire l'hémoglobine F n'exerce pas d'influence appréciable sur la formation du gel, excepté du fait qu'elle dilue l'hémoglobine S dans la solution; ainsi il semble que d'autres hémoglobines telles A et C peuvent entrer dans la formation du polymère en association avec l'hémoglobine S et participer ainsi à la falciformation.

.../...

Ceci fut confirmé par l'analyse directe des gels ainsi obtenus. On put, en effet, y retrouver les hémoglobines A et C alors que l'hémoglobine F en était presque totalement exclue.

Ces résultats qui furent confirmés et étendus par Charache et Conley lors de leurs études sur la vitesse de falciformation, sont corroborés par les constatations cliniques sur la gravité des manifestations engendrées par les doubles hétérozygoties.

Ainsi il apparaît que la facilité avec laquelle une hémoglobine peut se polymériser avec l'hémoglobine S dans les hématies induit la facilité qu'ont ces hématies à falciformer, et en cela affecte directement la sévérité clinique de l'hémoglobinopathie.

Il apparaît donc une notion de "bonne" ou de "mauvaise" hémoglobine associée à l'hémoglobine S.

Les meilleurs exemples en sont A et F pour les "bonnes" et D - Los Angeles et O - Arab pour les "mauvaises".

Les conséquences immédiates pour la falciformation se rencontrent au niveau des difficultés circulatoires qu'elles entraînent.

Chien et collaborateurs montrèrent que c'est seulement au niveau des capillaires, quand les hématies doivent passer une à une ou quelques unes à la fois, que la déformabilité de celles-ci devient un facteur déterminant de la viscosité sanguine.

Or des trois facteurs dont dépend la déformabilité des hématies, qui sont :

fluidité interne, morphologie et

propriétés physiques de la membrane

deux au moins sont directement altérées par la falciformation.

Burch et Dépasquade ont montré que l'hématocrite est également un facteur important de la viscosité sanguine à partir d'un taux de 50 % ainsi s'explique le cercle vicieux décrit par Harris qui est à l'origine des thromboses vasculaires causées par la falciformation :

Une légère hypoxie entraîne des falciformations et ainsi une augmentation de la viscosité sanguine.

Les hématies falciformes rencontrent des difficultés dans le franchissement des endroits délicats de la microcirculation, il en résulte une diminution du flux sanguin et une nouvelle augmentation des difficultés circulatoires. La déoxygénation suit avec l'hypoxie locale et l'acidose qui entraînent une recrudescence de la falciformation et ainsi une aggravation de la stase sanguine.

Ceci ainsi de suite jusqu'à la thrombose complète à moins qu'une augmentation suffisante de la force du flux sanguin ne vienne déloger le blocage encore incomplet.

E T I O L O G I E

L'hypoxie est le facteur déclenchant essentiel de la falciformation, il existe cependant des circonstances favorisantes importantes, telles que acidose, infection et froid.

L'augmentation de l'hématocrite ne possède pas d'action sur la falciformation mais favorise cependant la formation de thromboses.

Quelques observations recueillies dans la littérature vont illustrer la quantité importante de circonstances pouvant aboutir à des accidents dûs à la falciformation chez les divers sujets porteurs d'hémoglobine S .

L'hypoxie la plus pure est réalisée par les séjours en altitude élevée, en particulier lors de voyages en avion, il s'agit presque là de conditions expérimentales d'hypoxie.

De nombreux cas ont été observés, causés par de telles circonstances :

- Sullivan en 1950 publia la première observation.
L'infarctus splénique survenu au cours d'un vol à haute altitude dans un avion non pressurisé.

Il s'agissait d'un jeune noir de 18 ans qui se plaignit au cours d'un vol de la côte Est à la Californie, de vomissements et de douleurs du quadrant supérieur gauche de l'abdomen.
La douleur persista six jours.
Douze jours après son arrivée il entreprit le voyage de retour; aussitôt que l'avion eût atteint son altitude maximum afin de survoler les montagnes rocheuses, (altitude estimée entre 3000 et 5000 mètres) il ressentit des nausées et la même douleur que précédemment.

Il fut hospitalisé après son arrivée; il révéla des antécédents de plaies prétibiales fréquentes.

L'examen fut normal excepté la sensibilité du quadrant supérieur gauche de l'abdomen et une splénomégalie importante (15 cm de diamètre); la falciformation fut mise en évidence par le test d'Emmel.

l'électrocardiogramme montra de petites anomalies :
bas voltage de l'onde T en V_2 - onde T inversée en V_3 et V_4

- Cooley rapporta six cas analogues causés par des vols en avion non pressurisé à des altitudes entre 3000 et 5000 mètres.

.../...

Cas 1 :

Un jeune soldat noir de 22 ans traversa l'Amérique dans un avion militaire, au cours du vol il ressentit une douleur au côté gauche et se mit à vomir.

A l'hôpital on constata une légère défense du quadrant supérieur gauche de l'abdomen, une diminution du péristaltisme et les radiographies révélèrent un épanchement pleural dans le cul de sac costo-phénique gauche.

Des thoracentèses furent faites mais les cultures du liquide pleural sanglant obtenues furent négatives.

Une laparotomie fut effectuée qui montra une rate complètement infarcie.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montra qu'il s'agissait d'un sujet A S.

Cas 2 :

Un noir de 18 ans fit un vol pour aller du Texas au Wyoming. Deux heures après le décollage il ressentit une douleur abdominale et vomit.

A l'hôpital l'examen montra une sensibilité épigastrique et du quadrant supérieur gauche.

La douleur persista et une laparotomie fut entreprise, elle mit en évidence un infarctus touchant une rate volumineuse.

Le test d'Emmel montra une falciformation.

Cas 3 :

Un noir de 23 ans fit un vol en avion depuis la côte ouest jusqu'à la côte est de l'Amérique. Une demi-heure après le décollage il commença de souffrir d'une forte douleur du quadrant supérieur gauche de l'abdomen, accompagnée de nausées et de vomissements.

A l'hôpital on recueillit des antécédents d'ulcères de jambe récidivants. On constata une défense du quadrant supérieur gauche et une splénomégalie débordant de 4 cm le rebord costal.

Une laparotomie montra une rate très volumineuse présentant un infarctus massif récent et une congestion aigüe généralisée.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montra qu'il s'agissait d'un individu S C.

Cas 4 :

Un noir de 21 ans prit l'avion pour aller de la côte ouest à la côte est. Une demi-heure après l'envol, débuta une forte douleur

.../...

en haut et à gauche de l'abdomen, elle fut accompagnée de vomissements. Les antécédents révélèrent des ulcères de jambes au cours de l'enfance.

Une défense du quadrant supérieur gauche de l'abdomen fut constatée à l'hôpital.

Le patient ne présentait aucune anémie.

L'exploration chirurgicale révéla une rate volumineuse presque complètement infarcie.

La falciformation fut montrée par le test d'Emmel

Cas 5 :

Un noir de 23 ans prit l'avion pour aller de la côte ouest à la côte est de l'Amérique.

Une heure après le décollage survint brusquement une douleur intense du quadrant supérieur gauche de l'abdomen, accompagnée de vomissements.

A l'hôpital furent constatées une sensibilité de cette région et une splénomégalie palpable.

La laparotomie révéla un infarctus sur une rate volumineuse.

Le test d'Emmel fut positif et l'électrophorèse de l'hémoglobine montra que le sujet était A S.

Cas 6 :

Un noir de 21 ans fit un vol depuis la Californie jusqu'à la côte est.

Quatre heures après l'envol il fût sorti de son sommeil par une forte douleur située en haut et à gauche de l'abdomen.

Il fût également pris de vomissements.
A l'hôpital l'examen montra une défense abdominale particulièrement nette au niveau du quadrant supérieur gauche. La rate était palpable.

La radiographie montra un épanchement pleural minime à gauche. L'exploration chirurgicale montra une rate complètement infarcie et volumineuse.

L'électrophorèse de l'hémoglobine démontra que le sujet était A S.

.../...

Motulsky rapporta l'observation d'un jeune soldat noir qui, au cours d'un vol au-dessus des montagnes rocheuses, développa une forte douleur du quadrant supérieur gauche de l'abdomen et un ictère.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montra qu'il s'agissait d'un sujet S C.

- Doenges publia deux observations d'accidents survenus chez des sujets S C.

Cas 1 :

Un noir de 25 ans ressentit une brusque et intense douleur du quadrant supérieur gauche de l'abdomen au cours d'un vol de New-York à Columbia à une altitude entre 1500 et 2000 mètres.

L'examen à l'hôpital montra une défense au niveau du quadrant supérieur gauche de l'abdomen.

Les radiographies révélèrent une pneumonie au niveau du lobe inférieur gauche et une masse dans le quadrant supérieur gauche de l'abdomen.

L'exploration chirurgicale montra qu'il s'agissait d'une rate volumineuse présentant un important infarctus à sa partie supérieure.

Le test d'Emmel était positif et l'électrophorèse de l'hémoglobine montra qu'il s'agissait d'un individu S C .

Cas 2 :

Un noir de 19 ans ressentit une douleur abdominale du quadrant supérieur gauche au cours d'un vol entre l'Arkansas et Columbia à une altitude d'environ 1500 à 2000 mètres.

A son arrivée à l'hôpital il était somnolent et léthargique et présentait une importante sensibilité au-dessous du rebord costal gauche avec une splénomégalie palpable.

Le second jour d'hospitalisation il développa un iléus paralytique avec une importante distension abdominale. Sa léthargie persista environ quatre jours; une ponction lombaire montra que le liquide céphalo-rachidien était normal excepté une légère augmentation de l'albumino rrachie.

.../...

Ce tableau clinique suggéra qu'il s'agissait de multiples petites thromboses cérébrales.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montra qu'il s'agissait d'un sujet S C .

- Deux nouveaux cas furent rapportés par Conn :

Cas 1 :

Un noir de 22 ans se plaignit de douleurs de la partie inférieure gauche du thorax et du quadrant supérieur gauche de l'abdomen, après quatre vingt dix minutes d'un vol qu'il effectuait entre la côte est et San Francisco.

A l'examen on constata un frottement pleural de la base gauche avec quelques râles et une

L'abdomen était normal excepté une sensibilité du quadrant supérieur gauche.

Les radiographies furent normales.

L'électrophorèse de l'hemoglobine mit en évidence qu'il s'agissait d'un sujet A S.

Cas 2 :

Un noir de 22 ans ressentit une douleur thoracique gauche et abdominale au cours d'un vol entre San Francisco et la côte est.

La douleur s'accrut rapidement et devint comparable à un coup de couteau, elle était accrue par la toux et l'inspiration profonde.

L'examen révéla une légère dyspnée, une défense abdominale, mais pas de splénomégalie. Ce n'est que trois jours plus tard que les radiographies mirent en évidence un petit épanchement pleural gauche.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montra qu'il s'agissait d'un individu A S.

Smith et Conley pratiquèrent des électrophorèses de l'hémoglobine chez des sujets qui avaient présenté des infarctus spléniques au cours de voyages aériens.

.../...

Trois malades de Jernigan qui avaient présenté de tels accidents à des altitudes entre 3000 et 4500 mètres se révélèrent être des sujets A S.

C'était également le cas de trois malades de Doenges et d'un malade de Wald qui avaient volé à des altitudes similaires.

Rotter et collaborateurs détaillèrent le pourcentage des différentes hémoglobines chez six de leurs patients qui avaient présenté un infarctus splénique au cours d'un vol en avion.

Cas 1 :

Un noir de 21 ans se plaignit d'une douleur du quadrant supérieur gauche de l'abdomen au cours d'un vol sur un avion non pressurisé entre Seattle et la côte est.

La douleur s'accrut progressivement et s'accompagna de nausées et de vomissements.

A l'examen, l'abdomen était tympanique et sensible avec une légère défense à gauche.

L'électrophorèse montra 56 % d' Hb A et 44 % d'Hb S.

Cas 2 :

Un Portoricain de 26 ans fut admis à l'hôpital pour une douleur violente du quadrant supérieur gauche de l'abdomen.

Il avait voyagé en avion la veille entre Porto Rico et Omaha sans inconvénient, c'est seulement après trente minutes d'un nouveau vol entre Omaha et Seattle que débutèrent les douleurs.

L'électrophorèse montra 56,2 % Hb A - 43 % Hb S et 0,8 % Hb F.

Cas 3 :

Un noir de 22 ans se plaignit d'une douleur du quadrant supérieur gauche de l'abdomen au cours d'un vol dans un avion DC 3 non pressurisé, depuis la côte ouest jusqu'à la côte est.

La douleur alla en s'accentuant, nécessitant l'hospitalisation.

L'examen montra une défense au niveau de la région douloureuse avec une matité mais pas de splénomégalie palpable.

L'exploration chirurgicale montra une rate volumineuse, siège d'un infarctus. L'électrophorèse montra 57,5 % Hb A - 42 % Hb S et 0,5 % Hb F.

.../...

Cas 4 :

Un noir de 18 ans fut pris de vomissements au cours d'un vol transcontinental, le jour suivant il ressentit au réveil une douleur abdominale gauche.

A l'examen, sensibilité et matité de la région supérieure gauche de l'abdomen, avec une rate débordant de trois travers de doigt le rebord costal.

L'électrophorèse montra 46,1 % Hb S - 53 % Hb C et 0,9 % Hb F.

Cas 5 :

Un noir de 20 ans qui volait entre Omaha et Seattle fut réveillé quarante cinq minutes après le décollage par une douleur épigastrique violente. A ce moment l'avion avait augmenté son altitude de vol pour éviter un orage.

A l'examen on retrouva une sensibilité de l'hypocondre gauche mais pas de splénomégalie.

L'électrophorèse montra 53 % Hb S et 47 % Hb C.

Cas 6 :

Un noir de 19 ans fit un vol transcontinental au cours duquel il eût le mal de l'air et vomit deux fois. Une heure après l'atterissage il ressentit une douleur abdominale violente et une sensation de froid.

A l'hôpital on constata une sensibilité de la partie supérieure gauche de l'abdomen avec une légère défense. La rate débordait de deux centimètres le rebord costal. Les frottis sanguins montraient quelques cellules cibles avec hypochromie, poïkilocytose et anisocytose.

L'électrophorèse montra qu'il s'agissait d'un sujet porteur de l'association Hb S - Thalassemie avec Hb A : 20 % - Hb S : 76 % et Hb F : 3,4 %.

Stock rapporta l'observation d'un noir de 22 ans qui ressentit une douleur de l'hypocondre gauche après quatre heures de vol sur un avion non pressurisé, au-dessus des montagnes rocheuses.

A l'examen on retrouva une sensibilité de cette région avec une matité, mais la palpation fut incapable de déceler une splénomégalie.

.../...

La laparotomie découvrit une rate volumineuse de couleur violet foncé.

L'électrophorèse montra que l'hémoglobine S était prédominante, il s'agissait donc d'un sujet S A .

Les deux cas suivants furent décrits par Ziperman.

Cas 1 :

Un noir de 19 ans fit un voyage aérien entre New York et San Francisco à bord d'un avion qui malgré une défaillance du système de pressurisation, volait à une altitude supérieure à 3000 mètres.

Deux heures environ après le décollage il ressentit une douleur abdominale accompagnée de nausées et de vomissements. La douleur s'aggrava progressivement et se localisa plus précisèment au quadrant supérieur gauche.

A l'hôpital l'examen révéla une défense au niveau de cette région; cependant la rate n'était pas palpable.

La laparotomie montra une rate de volume quatre fois supérieur à la normale et de couleur violet foncé. Il fût constaté également un iléus important.

L'électrophorèse indiqua 50 % Hb S - 46 % Hb C et 4 % Hb F.

Cas 2 :

Un noir de 25 ans se plaignit de nausées et d'une douleur du quadrant supérieur gauche de l'abdomen après trois heures de vol sur un avion non pressurisé qui volait entre l'Alabama et la Californie à une altitude supérieure à 3000 mètres.

Le patient remarqua le lendemain que ses urines étaient anormalement foncées et ses conjonctives jaunes.

A l'hôpital on constata une splénomégalie débordant de six centimètres le rebord costal, et des ulcères prétibiaux bilatéraux. La bilirubinémie et l'urobilinogène étaient augmentés.

Les frottis sanguins montraient de nombreuses cellules cibles.

L'électrophorèse sur papier révéla 90 % d'Hb S et 10 % d'Hb A parmi laquelle 8,8 % furent trouvés être de l'hémoglobine F par la dénaturation alcaline.

L'électrophorèse sur bloc de Starch montra 85 % Hb S - 11 % Hb A et 4 % Hb A_2.

.../...

Ces résultats semblent curieux et contradictoires, l'auteur en tira cependant pour conclusion que le sujet présentait l'association hémoglobine S - Thalassemie.

Thompson rapporta également deux cas où sont détaillés les proportions d'hémoglobine S.

Cas 1 :

Un ghanéen adulte revenait par avion du Congo sur un appareil non pressurisé volant à une altitude de 3000 mètres, lorsqu'il ressentit une violente douleur abdominale gauche.

A l'hôpital furent constaté une nette défense au niveau de l'hypochondre gauche ainsi qu'une splénomégalie importante et très sensible.

Les radiographies montrèrent une élévation de l'hémidiaphragme gauche ainsi que la splénomégalie, plus tard elles décelèrent un épanchement pleural gauche.

L'évolution fut émaillée de complications pulmonaires :
- hémoptysie dûe à un abcès excavé au niveau du lobe inférieur gauche;
  pneumonie basale ensuite compliquée d'un abcès sous phrénique droit.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montrait qu'il s'agissait d'un sujet A S.

Cas 2 :

Un soldat noir fit le même voyage dans des circonstances identiques et ressentit des symptômes similaires.

Le diagnostic d'infarctus splénique fut porté.
L'évolution fut favorable.
Il s'agissait d'un sujet A S possédant 40 % d' Hb S.

Justin Besançon relate l'observation d'un jeune ivoirien de 21 ans qui voyagea en avion pressurisé entre Abidjan et Paris. Il fut réveillé le lendemain matin par une douleur thoraco abdominale gauche exagérée par la toux et les inspirations profondes.
La douleur s'accompagne d'arrêt des matières et des gazs.
Le lavement baryté montrera que l'angle gauche du colon est abaissé par la rate.

.../...

La défense au niveau de l'hypochondre gauche disparaîtra le lendemain, ce qui permettra de confirmer une splénomégalie débordant de plusieurs centimètres le rebord costal. On retrouva des antécédents de crises douloureuses articulaires dans l'enfance.

Les examens biologiques montrèrent une petite anémie et des signes de légère hémolyse.

L'électrophorèse de l'hémoglobine révéla qu'il s'agissait d'un sujet S C.

Piéron décrivit l'histoire d'un guinéen de 28 ans qui vint en Europe puis retourna au Congo par avion. Quinze jours plus tard il est pris d'une douleur de la base thoracique droite, puis également à gauche quelques jours après.
Il présente, de plus, toux et expectoration parfois striée de sang.
Un traitement antibiotique entrepris donne une nette amélioration; cependant, au cours des semaines suivantes il fait de fréquents voyages aériens et les mêmes troubles réapparaîssent par poussées s'accompagnant de fièvre.

Il est hospitalisé à Paris où il se plaint pendant quelques jours d'une douleur thoracique intense de toute la base gauche.
Il n'y a pas d'expectoration.

Il existe alors une submatité des bases, il n'y a pas de splénomégalie.

Les radiographies montraient une condensation bilatérale des bases.
Les signes cliniques disparaîtront en quelques jours tandis que les images radiologiques régressent très nettement.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montra que le sujet était A S.

Green rapporta sept nouveaux cas dont un survenu chez une personne homozygote S S.

Cas 1 :

Une Ghanéenne de 20 ans présenta une douleur abdominale au cours d'un vol à une altitude d'environ 3000 mètres à bord d'un avion non pressurisé qui reliait Kumasi à Accra.

A l'hôpital fût constaté une défense de tout l'abdomen.

La laparotomie montra une petite zone congestive de couleur violacée au niveau de l'iléon, ainsi que la présence d'un peu de liquide rosé dans la cavité péritonéale. Il n'y avait pas de splénomégalie ni de signe d'infarctus splénique.

L'électrophorèse montra qu'elle était AS.

.../...

Cas 2 :

Une noire américaine de 34 ans qui était présumée porteuse d'hémoglobine S - Thalassemie fit un vol sur un avion pressurisé entre New York et Trinidad.

Elle eût au cours du vol une oxygénothérapie préventive; cependant, elle souffrit de violentes douleurs osseuses. Après une étude familiale elle fût diagnostiquée comme porteuse de sicklanémie.

Cas 3 :

Un Nigérien de 22 ans ressentit une violente douleur de l'hypochondre gauche après deux heures de vol sur un avion pressurisé entre Lagos et Londres. L'altitude de la cabine était alors légèrement supèrieure à 1500 mètres.

A l'arrivée fut constatée une splénomégalie douloureuse et les investigations montrèrent qu'il s'agissait d'un sujet S C.

Cas 4 :

Une jeune fille Jamaïcaine de 15 ans porteuse de la double hétérozygotie SC se plaignit d'une douleur abdominale gauche accompagnée de nausées et de vomissements trois heures après être arrivée en avion pressurisé à México, en provenance de Kingston.

Les symptômes durèrent cinq jours jusqu'à son départ pour Acapulco qui se trouve au niveau de la mer. Mexico se trouve à 2200 metres d'altitude, qui est l'altitude maximum atteinte dans la cabine des avions pressurisés.

Cas 5 :

Une écolière Jamaïcaine de 14 ans fut victime de douleurs abdominales au cours d'un vol pour Londres. Elle présentait une splénomégalie douloureuse.

L'électrophorèse montra qu'elle était double hétérozygote S C.

Cas 6 :

Une Jamaïcaine de 48 ans fit un vol entre Antigua et San Juan sur un avion non pressurisé. Au bout d'une heure elle ressentit une douleur abdominale gauche qui dura quatre semaines.

Depuis elle fit d'autres voyages en avion au cours desquels la même douleur se répéta, elle put cependant plusieurs fois être calmée par une oxygénothérapie.

L'étude de l'hémoglobine montra qu'elle était S C.

Cas 7 :

Une Jamaïcaine de 34 ans porteuse de l'association Hb S - Thalassemie souffrit d'une douleur abdominale gauche accompagnée de nausées et vomissements au cours d'un vol dans un avion pressurisé entre les Bermudes et Londres.

Auparavant sa râte avait été palpable, elle ne le fût plus ensuite.

Enfin Patacq-Croutzet relate l'histoire d'un Nigérien de 35 ans qui, à l'occasion de voyages aériens, avait présenté une vive douleur au niveau de la hanche droite; douleur accompagnée d'une impotence fonctionnelle totale.

L'hospitalisation permit de découvrir une nécrose aseptique de la tête fémorale droite liée à une hémoglobinose A S.

La lecture de ces observations amène quelques remarques :

* pour 37 de ces 40 cas, le diagnostic précis de l'hémoglobinopathie en cause fut porté.

On y relève une majorité de vingt sujets A S (plus un sujet S A) mais également une forte proportion de sujets S C (douze cas, soit environ 33 %) ainsi que trois individus S - Thalassemiques malgré la rareté de ces affections.

Ceci confirme que ces doubles hétérozygoties sont plus exposées aux risques de l'altitude que les simples hétérozygotes A S.

Une autre remarque va dans le même sens :
Dans quinze des cas porteurs d'hémoglobine A S nous avons une notion de l'altitude à laquelle se produisirent ces accidents; pour treize d'entre-eux cette altitude était au moins égale à 3000 mètres.

Deux cas seulement se produisirent à bord d'avions pressurisés.

Au contraire dans les huit cas où l'hémoglobine S C est en cause, six se produisirent à une altitude inférieure ou égale à 2000 mètres (en particulier quatre à bord d'avions munis d'une pressurisation).

Très peu d'observations recueillies mentionnent le pourcentage des hémoglobines en présence.

C'est le cas pourtant chez quatre sujets hétérozygotes A S qui ont tous un pourcentage d'hémoglobine S situé entre 40 % et 45 %. Il semble malheureusement impossible de tirer des conclusions sur quatre chiffres uniquement.

.../...

Enfin on constate que la pathologie de la drépanocytose au cours des vols en avion est très nettement dominée par les infarctus spléniques et que dans tous les cas l'évolution fut rapidement favorable.

L'aviation n'est cependant pas la circonstance unique faisant courir des risques aux sujets porteurs d'hémoglobine S.

Des altitudes analogues à celles auxquelles exposent les voyages aériens peuvent être aisèment atteintes dans les régions montagneuses.*

Ainsi L.C. Brumpt relate l'histoire d'une jeune Togolaise de 21 ans qui lui fut adressée pour une hydarthrose du genou prolongée, dont on ne savait si elle était dûe à l'ablation chirurgicale de modules onchocerquiens, à des débuts sur les skis peu auparavant qui furent émaillés de nombreux traumatismes, ou à une manifestation ostéoarticulaire de la drépanocytose.

Ce dernier diagnostic étant évoqué sur des antécédents de rhumatismes articulaires aigus et une cicatrice d'ulcère de jambe qui eût une évolution traînante lorsque la malade était âgée de 10 ans.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montra en effet, qu'il s'agissait d'une double hétérozygote S C.

La malade ne fut revue que bien plus tard et fit le récit d'un nouvel incident :

- engagée cet été là comme monitrice de colonie de vacances à Lanslebourg, à 1400 mètres d'altitude, elle fit un jour de congé une excursion pédestre dans la montagne, jusqu'à atteindre une altitude où subsistait la neige (altitude probablement supérieure à 2500 mètres).
  L'après-midi la jeune Africaine commença d'éprouver une vive fatigue et des vertiges qui l'obligèrent à s'asseoir, essayant de se relever quelques instants plus tard, elle perdit complètement connaissance, elle fut alors transportée inanimée jusqu'à Lanslebourg où elle reprit connaissance dès son retour et récupéra complètement.

Ainsi également l'observation déjà citée plus haut de la jeune Jamaïcaine de 15 ans, porteuse d'hémoglobine S C, qui, arrivée en avion pressurisé à México (2150 mètres) souffrit cinq jours de violentes douleurs abdominales jusqu'à son départ pour Acapulco.

.../...

Nichols rapporte une observation d'un jeune sportif noir de 18 ans qui vint à Alamosa (altitude 2250 mètres) en avion non pressurisé, après un vol de deux heures où l'altitude maximale atteinte pendant une courte période, fut de 3500 mètres.

Deux heures après son arrivée il se mit à l'entraînement afin de se préparer à un match de baskett qu'il devait disputer.
Cet entraînement consista en particulier, en dix sprints sur deux fois la longueur du terrain de jeu.

Il remarqua alors un manque de souffle et une fatigue inhabituels. Après deux heures d'entraînement il se retira épuisé et dyspneique. Une heure plus tard il fut réveillé par une violente douleur de l'hypochondre gauche qui fut accompagnée de vomissements.

La douleur s'aggravant il fut hospitalisé : l'examen montra une diminution du murmure vésiculaire au niveau de la base gauche, une défense abdominale supérieure gauche et une splénomégalie débordant de trois centimètres le rebord costal.

L'électrocardiogramme montra une inversion des ondes T en

$$D_2 - D_3 - A\ V\ F - V_1 - V_2 - V_3 - V_4$$

avec une surélévation du segment S T de V_1 à V_3.

Trois jours plus tard les radiographies pulmonaires montrèrent une infiltration micronodulaire des deux tiers inférieurs des deux champs pulmonaires, pendant qu'apparaîssait une toux productrice de crachats séro-sanglants.

L'électrophorese de l'hémoglobine prouva qu'il s'agissait d'un sujet A S.

Il semble bien pour ce cas que l'hypoxie et l'acidose dûs à l'effort physique sont venues s'associer à l'hypoxie de l'altitude pour entraîner cet accident.

C'est le cas également dans ces observations publiées par Jones.

Ces accidents survenus au cours de l'entraînement de jeunes soldats à une altitude de 1200 metres sont expliqués par les auteurs comme étant causés par l'association :

- hypoxie dûe à l'altitude
- hypoxie dûe à l'exercice physique
- acidose tissulaire et sanguine dûe à l'exercice musculaire qui entraîne un excès de lactates et de N A D H .
- augmentation de l'hématocrite provoqué par la transpiration importante.

Doll avait en effet montré qu'au cours d'un exercice modéré le sang veineux provenant des muscles en activité a une pression partielle d'oxygène de 23 mm de Mercure, un pH à 7,29 et un taux de lactate pyruvate de 25 mg/100 ml.
Lorsqu'il s'agit d'un effort énergique, les valeurs deviennent respectivement :

21,7 mm Hg - pH 7,16 et 44,3 mg/100 ml.

Le cas 1 est celui d'un jeune noir de 21 ans qui s'effondra et perdit connaissance après quarante mètres de crawl lent et une course de trois cents mètres au cours de son premier jour d'entraînement.

A l'hôpital il reprit conscience et se plaignit de dyspnée et de sensation de faiblesse. Les seules anomalies à l'examen initial furent un épistaxis et une absence de réflexes ostéo-tendineux.

Les examens de laboratoires montrèrent une hyperleucocytose à 20 800 (51 % P N) et une hyperkaliémie à 6,5 m Eq/l.

Electrocardiogramme : tachycardie sinusale avec ondes T pointues, le liquide céphalo-rachidien et la radiographie pulmonaire étaient normaux.

Une heure après son admission il devînt hypotendu et reperdit conscience. Malgré un traitement vigoureux de l'hyperkaliémie et de l'hypotension , il resta comateux.

L'épitaxis s'aggrava.
Le taux de prothrombine était de 41,5 secondes (témoin = 13")
Le temps de coagulation de Lee White = 25 minutes
Le temps partiel de thromboplastine = 145 secondes
(témoin = 72")
Il mourut vingt quatre heures après le collapsus initial.

L'autopsie montra :

- des poumons lourds dont les surfaces de coupe laissaient sourdre un liquide séro-sanglant.
- des intestins remplis de liquide sanglant foncé.
- les vaisseaux dans toutes les préparations microscopiques étaient remplis d'hématies falciformes.
- pas de signes d'infarctus viscéral ancien, ni de dépôts d'hémosidérine.

L'électrophorèse de l'hémoglobine prouva qu'il s'agissait d'un sujet A S.

.../...

Cas 2 :

Un soldat noir de 19 ans s'effondra pendant une course de 1500 mètres au cours de son vingt et unième jour d'entraînement.

A l'arrivée à l'hôpital il n'avait ni pouls, ni respiration spontanée, il put cependant être réanimé. Le manque total de réaction fut le seul signe physique positif.

Les examens biologiques montrèrent :

- hyperkalièmie à 5,7 m Eq/l
- acidose avec un pH artériel à 7,12
- taux de prothrombine = 24 secondes (témoin = 13,5")
- fibrinogène 164 mg/100 ml.

Il développa bientôt un syndrome hémorragique avec :

- hémorragie intestinale basse.
- sang à l'aspiration gastrique.
- écoulement sanguin persistant aux points de ponction veineuse.

Une nouvelle exploration de l'hémostase montra d'importantes anomalies :

- taux de prothrombine 47 secondes
- fibrinogène très bas à 40 mg/100 ml
- diminution du nombre de plaquettes
- temps partiel de thromboplastine à 164 secondes puis 300 secondes (témoin = 7,2")

L'hémorragie persista, s'accompagnant d'anurie puis d'hypotension. Malgrè le remplacement des pertes, le patient mourut en vingt cinq heures.

L'autopsie montra :

- sang s'écoulant des plaies et des points de piqûres.
- lumière gastro-intestinale remplie de sang.
- pas d'ulcération ni d'infarctus viscéral.
- à la microscopie tous les organes montraient une congestion vasculaire diffuse avec falciformation d'environ 50 % des hématies.
- des petites zones d'hémorragie périvasculaire furent trouvées au niveau du cerveau, du tractus digestif, des poumons et de la râte.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montra que le sujet était AS.

.../...

Cas 3 :

Un noir de 21 ans se plaignît de faiblesse après vingt mètres de crawl lent au cours de son premier jour d'entraînement. Il perdit ensuite brusquement conscience.

Il était décédé à son arrivée à l'hôpital.

L'autopsie permit de noter :

- une congestion généralisée de tous les organes.
- une importante athérosclérose coronaire.
- dans tous les vaisseaux sanguins la quasi-totalité des hématies étaient falciformées.

L'électrophorèse montra une hémoglobine A S.

Cas 4 :

Un noir de 21 ans se plaignît de faiblesse et d'engourdissement des jambes puis perdit connaissance après avoir couru autour du camp d'entraînement, juste après son arrivée.

A l'arrivée à l'hôpital il était à nouveau conscient et se plaignît de douleur et de faiblesse des jambes.
Il devint subitement apnéique et dût être placé sous respiration artificielle.

Les examens biologiques montrèrent une très importante hyperkalièmie à 7,0 m Eq/l et une extrême acidose avec un pH du sang artériel à 6,85.

Il mourut quelques heures plus tard.

L'autopsie montra une congestion intense de tous les organes, avec des vaisseaux sanguins totalement remplis d'agrégats d'hématies falciformes.

Ces accidents dont l'issue fut fatale sont remarquables car ils illustrent la gravité que peuvent revêtir de tels phénomènes de falciformation causés par l'hypoxie de l'altitude ajoutée aux efforts physiques.

Les deux premiers cas semblent s'être compliqués d'une coagulopathie de consommation.

Les deux derniers cas ont succombé à une falciformation massive.

.../...

Une observation recueillie par O'Brien montre que l'hypoxie et l'acidose dûs à l'effort peuvent être plus importants que l'altitude dans la genèse des accidents de falciformation.

Il s'agit, en effet, d'un caucasien de 26 ans d'ascendance sicilienne, qui ressentit une douleur de l'hypochondre gauche ainsi qu'une douleur pulmonaire gauche, au cours d'une ascension du Mont Washington alors qu'il se trouvait à une altitude de 760 mètres seulement.

L'examen constata une obésité, une matité de la base pulmonaire gauche avec diminution des bruits à l'auscultation, et une défense au niveau du quadrant supérieur gauche de l'abdomen.

Il n'y avait pas de splénomégalie.

La radiographie montra un petit épanchement pleural gauche.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montra que le sujet était A S avec 42,4 % d'hémoglobine S.

La scintigraphie splénique révéla une importante zone d'hypofixation dans la partie centrale de la râte qui fut interprétée comme étant le fait d'un infarctus.

Cette anomalie avait disparu au cours d'un nouvel examen quatre mois plus tard.

Le fait que l'anoxie causée par les efforts physiques peut occasionner des accidents même à basse altitude, est confirmé par l'observation de Williams.

Une anoxie suffisante pour causer un accident de falciformation fut provoquée dans ce cas par un effort violent en apnée.

Un Indien de l'Ouest de 32 ans nagea trente mètre sous l'eau, sortit de la piscine et tenta de répéter aussitôt sa performance.
On le vit s'arrêter de nager, il était mort lorsqu'on le sortit de l'eau.

L'autopsie ne montra pas d'autre anomalie que des hématies falciformes dans la râte.

L'électrophorèse montra une hémoglobine A S.

Zimmerman relate un cas fatal de falciformation causé uniquement par un effort physique important, qui avait entraîné une rhabdomyolyse.

.../...

Il s'agissait d'un soldat noir de 22 ans qui s'effondra après avoir couru trois miles (4800 mètres) au cours de sa huitième semaine d'entraînement militaire.

Il avait souffert depuis deux jours d'une diarrhée importante.

L'examen à l'hôpital révéla qu'il était déshydraté.
Quatre heures après son admission il commença à présenter :
- diarrhée aqueuse, vomissements, urines foncées.
Ceux-ci furent bientôt suivis par une hypotension, une hyperkalièmie et des saignements persistants aux points de ponction veineuse.

Les examens biologiques mirent en évidence :

- une rhabdomyolyse importante décelée par une extrême élévation sanguine de la myoglobine et de la créatinine phosphokinase.
- une hyperkalièmie aggravée par une insuffisance rénale aigüe, une acidose importante.
- un syndrome de coagulation intravasculaire disseminé, mis en évidence par le test d'hémostase.
- l'électrophorèse de l'hémoglobine montra un sujet A S avec 35 % d'hémoglobine S.
- l'hyperkalièmie entraîna un arrêt cardiaque. Le malade fut alors réanimé et placé sous hémodialyse et respiration assistée.

Il devint alors progressivement inconscient et présenta une chute tensionnelle irréversible malgré la thérapeuthique énergique.

Il mourut quarante huit heures après son admission.

L'autopsie montra :

- nécroses hémorragiques diffuses centrolobulaires du foie.
- sinusoïdes remplis d'hématies falciformes.
- infarctus spléniques multiples.
- infarctus hypophysaire et infarctus du rein gauche.
- au niveau du cerveau on constata des hémorragies focales, des pétéchies et d'importantes nécroses ischémiques plurifocales de la substance blanche.
- les poumons étaient le siège d'un début de bronchopneumonie et d'œdème localisés.
- le vaste externe et le tibial antérieur étaient nécrosés.
- dans tous les vaisseaux plus de 50 % des hématies étaient falciformés.

.../...

D'autres causes d'hypoxie ont été responsables d'accidents par falciformation chez des sujets porteurs d'hémoglobine S.

Les observations suivantes montrent que de nombreuses affections respiratoires pourtant banales sont capables d'engendrer une hypoxie suffisante pour causer de tels accidents.

La pneumonie fut la cause retrouvée à l'autopsie chez quatre patients décédés par suite d'une falciformation massive.

Mc. Cormick cité deux cas où la falciformation massive généralisée retrouvée à l'autopsie fut responsable du décès. Il s'agit d'enfants noirs âgés de quatre et huit mois, chez lesquels on mit en évidence une pneumonie interstitielle.

L'électrophorèse révéla une hémoglobine A S.

Thoma relate le cas d'un noir de 65 ans qui était traité depuis deux semaines chez lui pour une maladie non diagnostiquée.

Le jour de son décès un médecin diagnostiqua une occlusion intestinale et l'adressa à l'hôpital où il mourut dix minutes après son arrivée.

L'autopsie montra un ictère conjonctival, une péricardite fibrineuse aigüe, une néphrite interstitielle et une pneumonie lobaire.
De plus on retrouvait de nombreuses hématies falciformes dans tous les organes.

Pratt Thomas publia l'observation d'un noir de 26 ans qui fut admis à l'hôpital pour maux de dents, son dentiste ayant diagnostiqué un abcès.

Depuis trois jours il était très pyrétique et souffrait de confusion.

Il fut soigné par incision de l'abcès et drainage sous anesthésie locale.

Il fit un choc progressif et mourut malgré le traitement et les perfusions de plasma et de sérum.

L'autopsie montra que de nombreux vaisseaux étaient obstrués par des hématies falciformes et fit découvrir un début de pneumonie lobaire aigüe.

.../...

Des œdèmes pulmonaires causèrent également de tels accidents.

Mc Cormick retrouva un œdème pulmonaire chez un enfant noir de deux mois et demi qui mourut par falciformation massive généralisée.

Il fit la même constatation chez une noire de 32 ans qui décéda des mêmes causes. Tous deux étaient porteurs du trait drépanocytaire.

Pratt Thomas retrouva un important œdème pulmonaire et une falciformation massive de presque toutes les hématies à l'autopsie d'un noir de 38 ans qui mourut subitement après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale.

L'opération était motivée par un anevrysme fémoral et l'anesthésie fut pratiquée à l'éther.

D'autres cas furent provoqués par de l'asthme.

Mc Cormick retrouva à l'autopsie d'un noir de 51 ans souffrant d'asthme bronchique, une falciformation massive qu'il considère comme ayant fortement contribué au décès.

Pieron rapporta le cas d'un sicilien de 54 ans asthmatique qui fut hospitalisé pour des crises dyspnéiques violentes. Il présentait des signes d'obstruction bronchiolaire diffuse avec un emphysème fixé permanent.

Trois jours après son arrivée il eût une élévation thermique à 39° C avec expectoration purulente et augmentation de la dyspnée s'accompagnant de cyanose.

Il commença alors à se plaindre de douleurs de l'hypochondre gauche et une splénomégalie débordant de quatre travers de doigt le rebord costal fut constatée.

Le test d'Emmel et l'électrophorèse montrèrent qu'il était porteur d'hémoglobine S.

Le malade mourut peu après, peut être à la suite d'une injection nocturne intempestive de sédatif.

L'autopsie confirma un scléro emphysème pulmonaire diffus et montra la prèsence d'infarctus spléniques anciens et récents.
Des plages d'hématies falciformes se trouvaient dans les vaisseaux des divers organes examinés.

...1...

Broncho-pneumonie :

Mc Cormick rapporte l'autopsie d'une enfant noire de deux mois, la falciformation massive expliquait le décès, les seules autres anomalies trouvées furent une broncho-pneumonie et une otite.

L'lectrophorèse de l'hémoglobine révéla que l'enfant était A S.

Thoma cite le cas d'un noir de 55 ans qui fut traité sous antibiotique pendant une semaine pour une infection respiratoire supérieure.

Il mourut soudainement et l'autopsie montra une râte très congestive avec falciformation importante dans tous les organes ainsi qu'une broncho-pneumonie.

- la coqueluche fut mise en cause lors de l'autopsie pratiquée par Mc Cormick sur une enfant noire de deux mois qui présentait une falciformation massive.
  L'électrophorèse de l'hémoglobine montra qu'elle était A S.

- La trachéobronchite fut également impliquée par Mc Cormick chez une noire de 54 ans dont l'autopsie révéla une falciformation massive et plusieurs infarctus viscéraux.
  L'électrophorèse montra une hémoglobine A S.

Atélectasie :

Pratt-Thomas relate qu'un noir de 39 ans fut hospitalisé pour une blessure abdominale par coups de couteau.

Cinq jours après son opération il se plaignit de dyspnée et devint agité. Il mourut le lendemain.

L'autopsie montra une atélectasie étendue (75 % du parenchyme pulmonaire était collabé avec des épanchements séreux dans les deux plèvres, environ deux litres de liquide sanglant furent retrouvés dans la cavité péritonéale. Des infarctus récents étaient présents dans la râte et les reins. Tous les vaisseaux étaient remplis d'hématies falciformes).

.../...

Asbestose :

Pratt Thomas décrivit le cas d'une femme noire de 54 ans qui fut hospitalisée pour céphalées persistantes.
Elle avait travaillé depuis huit ans dans une usine d'amiante.

L'examen montra une hypertension, un cœur augmenté de volume avec un souffle systolique à la base et des râles crépitants aux deux bases pulmonaires.

Elle subit une injection intraveineuse d'éther pour une détermination de la vitesse circulatoire. A la suite de cette injection elle présenta des frissons et une montée thermique.
Le décès survint alors par collapsus.

L'autopsie montra une asbestose modérée et une falciformation de pratiquement toutes les hématies.

Tuberculose pulmonaire :

Thoma rapporte le cas d'un noir de 50 ans qui se plaignit d'asthénie, d'anoréxie et d'une toux sèche persistante.
Il fut trouvé à terre cherchant son souffle et mourut avant de recevoir de l'aide.

L'autopsie montra :

- tuberculose pulmonaire caséo-fribrineuse apicale.
- miliaire des deux poumons, de la râte, du foie et des surrénales.
- péricardite symphysaire.
- tuberculose génito-urinaire étendue.

en outre une très importante falciformation des hématies fut constatée.

Dans trois des observations précédentes, l'affection respiratoire constatée n'est pas le seul élément susceptible d'avoir causé la falciformation.

En particulier, l'injection intraveineuse d'éther et l'anesthésie locale semblent dans deux de ces cas, avoir pu causer un choc qui a pu prendre une part importante dans le mécanisme de la falciformation.

Nous verrons en effet plus loin qu'une défaillance cardiaque ou circulatoire peut entraîner la falciformation par l'hypoxie dûe à la stase sanguine.

.../...

Dans le troisième cas l'accident apparut au cours d'une anesthésie générale à l'éther, or des accidents identiques ont été causés uniquement par la dépression respiratoire engendrée par certains anesthésiques.

Harvier - Faulong et Brumpt décrivirent le cas d'une Martiniquaise de 24 ans qui dût subir en deux temps une opération correctrice de scoliose dorsale.

La première intervention fut pratiquée sous anesthésie par Pentothal et Tubocurarine, les suites en furent normales.
La seconde fois, l'intervention fut faite à l'aide des deux drogues précédentes associées à du protoxyde d'azote et de la Novocaïne intraveineuse.

Des accidents apparurent le lendemain :

- la température s'éleva à 39° C.
- un ictère de type hémolytique s'installa avec des urines rares et très foncées.
- une anémie aigüe apparut et s'aggrava jusqu'à atteindre 1,3 million d'hématies par millimètre cube.

La vérification prouva qu'aucune erreur de groupe sanguin n'avait été commise.

La drépanocytose fut soupçonnée grâce à la présence de cicatrices bilatérales d'ulcères de jambes, elle fut confirmée par le test d'Emmel.

Les auteurs incriminèrent l'anesthésie et en particulier le protoxyde d'azote qui est le plus anoxemiant de tous les anesthésiques.

Schenk cite un cas de thrombose du sinus longitudinal supérieur causé par des anesthésies au protoxyde d'azote.

Il s'agit d'un garçon noir de 12 ans qui fut opéré pour amygdalectomie. L'opération se déroula sans incident, l'anesthésie fut induite à l'éther puis assurée par le protoxyde d'azote. Il y avait eu une prémédication par 150 mg de Nembutal et 0,3 mg de Scopolamine.

L'anesthésie dura une heure 10 minutes.
L'enfant rentra chez lui le jour suivant.
Il fut réadmis, en urgence, huit jours plus tard pour des convulsions tonico-cloniques.
En réalité depuis son départ après l'opération il n'avait cessé de souffrir de céphalées frontales, léthargie, confusion, nausées et vomissements.

.../...

L'examen clinique et le liquide céphalo-rachidien étant normaux il fut renvoyé chez lui.

Il vomit toute la nuit suivante et revint à l'hôpital le lendemain matin après avoir subi une nouvelle crise de grand mal.

L'examen clinique constata une léthargie et une faiblesse musculaire généralisée chez un enfant légèrement obèse.

La biologie révéla une hyperleucocytose à 30 000 par mm^3 avec 90 % de polynucléaires neutrophiles; de plus, urèe sanguine à 1,2 g/l et uricémie à 25 mg/100 ml avec présence de cristaux d'acide urique dans les urines.

A la suite de ces examens on pratiqua deux jours plus tard, sous anesthésie générale au Fluothane et protoxyde d'azote, une cystoscopie et des explorations rénales. rétrogrades qui ne montrèrent aucune anomalie.

Le malade devint alors progressivement de moins en moins conscient et développa une stase papillaire, une trépidation épileptoïde du pied et du genou, une paralysie des sixièmes et septièmes nerfs crâniens à droite et enfin au sixième jour, une hémiparésie droite.

On nota une importante élé vation de la pression intra-crânienne. Un ventriculogramme et une biopsie du cerveau furent pratiqués au cours d'une nouvelle anesthésie au Trilène, protoxyde d'azote et Pentothal.

Les ponctions lombaires quotidiennes avec retrait de L C R furent impuissantes à enrayer l'augmentation de la pression intra-crânienne qui atteignit jusqu'à 600 mm d'eau.

Les cultures du sang et du L C R furent toutes négatives.
Enfin deux semaines après l'admission, le test d'Emmel et l'électrophorèse de l'hémoglobine révélèrent qu'il s'agissait d'un sujet A S.

Le patient devint alors pyrétique.
La pression du L C R se maintenant, on tenta une décompression par la voie subtemporale droite.
Le malade devenait cependant comateux et développa progressivement une respiration superficielle.
Il mourut trente trois jours après son admission.

L'autopsie révéla :

- importante congestion veineuse au niveau des méninges.
- quelques plages de liquide blanc sous la pie mère montrèrent à la culture la présence de streptocoques non hémolytiques

.../...

- un thrombus ferme brun foncé remplissait complètement le sinus longitudinal supérieur.
- de nombreuses veines cérébrales affluentes étaient également obstruées par des thrombi .
- l'examen microscopique montra que ces thrombi renfermaient des hématies falciformes.
- une zone de nécrose hémorragique fut trouvée dans le lobe occipital.
- les poumons étaient le siège d'oedème, congestion et d'une zone de pneumonie aigüe.

Pratt-Thomas relate, outre l'observation déjà citée, d'un décès par falciformation massive causé par un important œdème pulmonaire après une anesthésie générale à l'éther, le cas d'une femme de 67 ans qui fut opérée pour une rupture de pyosalpinx sous anesthésie générale au cyclo-propane-éther.

L'examen clinique avait auparavant montré une hypertrophie cardiaque gauche avec un rythme irrégulier, un souffle diastolique et un souffle systolique à l'apex.

Elle était de plus légérement anémique avec 11 g/100 ml d'hémoglobine. L'intervention dura deux heures au cours desquelles elle reçut 500 cc de sang et 500 cc de sérum glucosé.
Peu après elle fit cependant une chute tensionelle malgré qu'elle eut perdu peu de sang.

Le traitement par coramine et Epinéphrine fut inefficace et la malade mourut.

L'autopsie, outre une falciformation importante, ne retrouva qu'une artériosclèrose généralisée modérée.

Rosenbaum relate également l'observation d'une jeune fille noire de 7 ans.

Devant être opérée des amygdales et des végétations elle fut examinée et la découverte d'un test d'Emmel positif et d'un hématocrite à 31 % firent surseoir à l'intervention.

Deux ans plus tard l'opération fut décidée malgré un souffle systolique audible dans toute la région précordiale et un hématocrite à 32 %. L'intervention fut pratiquée sous anesthésie générale et intubation endotrachéale, malheureusement les produits anesthésiques employés ne sont pas connus.

.../...

L'après-midi suivant l'opération, la malade vomit 10 cc de sang foncé.

Le lendemain après-midi elle eût encore des vomissements et sa température s'éleva à 38,2° C.

Elle se plaignit également de douleurs des oreilles pour lesquelles elle reçut de l'aspirine.

Le second jour elle vomit encore quatre fois du liquide clair, le soir son pouls devint subitement faible et sa tension imprenable.

Elle mourut rapidement malgrè les tentatives de réanimation.
L'autopsie révéla :

- un cerveau congestif œdémateux et cyanotique.
- la râte et les autres viscères étaient congestifs.
- les poumons montrèrent un aspect typique de broncho-pneumopathie virale.

L'électrophorèse de l'hémoglobine indiqua qu'il s'agissait d'un sujet S C.

Il semble d'après ces observations que le protoxyde d'azote, très anoxemiant, et l'éther sont des anesthésiques très dangereux pour les sujets drépanocytaires.
Ils ne sont heureusement plus employés de nos jours et l'anesthésie par les moyens modernes semble inoffensive aujourd'hui pour les patients sicklémiques.

Cependant, d'autres médications que les anesthésiques peuvent causer la falciformation.
Ceci, soit par dépression respiratoire et hypoxie comme le font les neuroleptiques, soit par acidose ainsi que le fait l'Aspirine.

Dans ce chapitre nous pouvons également inclure l'intoxication alcoolique qui agit sur la falciformation en déprimant la respiration et également en favorisant l'acidose.

Mullick rapporte quatre observations de falciformation massive retrouvée chez des sujets ayant subit une intoxication médicamenteuse.

Cas 1 :

Un noir de 19 ans absorba quinze gellules de Propoxyphène avec des intentions suicidaires. Des difficultés respiratoires se développèrent et il sombra dans le coma. Il dut subir une intubation endotrachéale et fut placé sous respiration assistée.
Il mourut cependant quelques heures plus tard.

.../...

L'autopsie révéla une importante congestion de tous les organes, une râte volumineuse avec d'importantes zones d'hémorragies périfolliculaires.

Tous les vaisseaux sanguins étaient remplis d'hématies falciformes.

L'étude toxicologique effectuée avant le décès montra qu'il y avait 1,5 mg/100 g de Propoxyphène dans le foie.
Les vingt cinq précédents cas mortels observès avaient des taux étagés entre 2,5 et 30 mg/100 g (moyenne = 10,5 mg/100 g).
La dose retrouvée chez ce patient ne peut donc pas être considérée comme léthale.

Cas 2 :

Un noir de 44 ans psychotique, absorba une forte dose de chlordiazépoxide (Librium).
Il s'ensuivit un coma avec dépression respiratoire.
Il mourut subitement deux heures plus tard.

L'autopsie montra :

- une râte volumineuse et hémorragique.
- une congestion généralisée des viscères.
- un oedème pulmonaire.
- en outre la presque totalité des hématies étaient falciformées dans tous les vaisseaux sanguins de l'organisme.

L'étude toxicologique effectuée avant le décès montra cependant que le patient avait 2,2 mg/100 ml de chlordiazépoxide dans le sang, cette dose est considérée comme léthale.

Cas 3 :

Une petite fille noire de 1 an reçut accidentellement une dose trop forte de sirop d'Ipéca.
Elle développa une tachypnée et des convulsions et mourut vingt quatre heures plus tard.

L'étude toxicologique montra qu'elle avait absorbé une dose vingt fois supérieure à celle utilisée habituellement en thérapeutique.

L'autopsie révéla une volumineuse râte avec des hémorragies périfolliculaires, une falciformation massive généralisée fut retrouvée dans tous les organes.

.../...

Cas 4 :

Une fillette noire de 17 mois en parfaite santé absorba une grande quantité de cachets d'Aspirine.
Elle présenta des vomissements et des convulsions et mourut huit heures plus tard.

L'étude toxicologique révéla 89 mg/100 ml d'acide salicylique dans le sang, ce qui représentait la plus élevée des doses léthales déjà observèes.

L'autopsie montra une très importante congestion de la râte et des poumons. Les vaisseaux cérébraux, pulmonaires et spléniques étaient remplis d'hématies falciformes.

Mc Cormick rapporte les conclusions d'autopsie chez un noir de 51 ans :

- le décès eût lieu au cours d'une intoxication alcoolique aigüe, le taux d'alcoolémie fut trouvé égal à 2,6 g par litre.
- une falciformation massive généralisée des hématies fut mise en évidence.
- l'électrophorèse montra que le sujet était A S.

l'alcoolémie semble tout à fait insuffisante pour expliquer seule le décès.

Thompson observa le cas d'un adulte noir qui fut admis à l'hôpital dans un état de stupeur alcoolique.

Il présenta des vomissements puis développa une défaillance circulatoire irréversible qui s'accompagna de convulsions épileptiformes.
Il mourut en trente minutes.
De nombreuses hématies falciformes furent retrouvées à l'autopsie dans la râte très congestive.

Diggs rapporta le cas d'une noire de 48 ans qui but après son dîner environ 110 cc de Whisky.

Elle devint légèrement ivre et se coucha. Elle fut réveillée cinq heures plus tard par une douleur lombaire et périanale lancinante.

La douleur irradiait aux hanches at aux cuisses et s'étendit progressivement à l'abdomen, au thorax et enfin aux épaules et aux bras.

.../...

Elle présenta des vomissements et devint somnolente.
Elle fut hospitalisée sept heures après le début des signes.

Deux fois, quatre ans et quatre mois auparavant la malade avait eu des troubles identiques survenus au cours du sommeil; ils avaient cédé en laissant un simple endolorissement musculaire.

L'examen montra une femme modérément obèse, aux muscles tendus et en position alitée genoux pliés.

Le test d'Emmel fut positif.

Le jour suivant la malade devint obnubilée et somnolente, elle s'enfonça progressivement dans un coma profond jusqu'à son décès quatre jours plus tard.

Entre-temps elle présenta une pyréxie à 39° C avec des hémocultures négatives, une raideur de la nuque, des pétéchies multiples.
La ponction lombaire montra un L C R normal.

Autopsie :

- hémorragies et nécroses focales du cerveau.
- pétéchies conjonctivales - gastro intestinales - épicardiques - pleurales - pulmonaires et cutanées.
- petites nécroses focales hépatiques.
- splénomégalie avec congestion aigüe.
- l'électrophorèse de l'hémoglobine confirma l'existence d'hémoglobine A S.

Dans le même article l'auteur rappelle qu'il avait déjà noté chez des patients sicklanémiques des épisodes douloureux fébriles après ingestion d'alcool.

Une observation non publiée, communiquée par le Professeur L.C Brumpt semble mettre en cause un traitement par Ambilhar à l'origine d'un infarctus splénique chez un hétérozygote A S.

Il s'agit d'un noir de 32 ans de la République Centre-Africaine qui arriva de Bangui par avion le 4 octobre 1973 pour suivre un stage de deux ans à Paris.

.../...

L'examen médico-biologique pratiqué par le C E A B H le 8 octobre est normal excepté une splénomégalie palpable.

Le 29 octobre, le patient est adressé au Professeur Brumpt car l'examen des selles avait révélé des oeufs de Shistosoma Mansoni et des kystes de Lamblia.

La splénomégalie n'est alors plus retrouvée.
Un traitement par 25 mg/kg d'Ambilhar chaque jour pendant dix jours est débuté, associé à un peu de Valium.

Cette cure se déroule du 4 au 14 novembre, elle est assez bien supportée mais le 19 novembre le malade se plaint de douleurs de l'hypochondre gauche, de frissons et de nausées.
Une volumineuse splénomégalie atteignant l'ombilic est constatée.

Le patient est hospitalisé le 24 novembre.

Il est fébrile à 38,5° C, cette pyréxie persistera environ une semaine.
L'état général est bien conservé.

Le bord inférieur de la râte atteint l'ombilic, la surface en est lisse, il existe une douleur précise en deux points distincts.

Le foie est de volume normal et il n'y a pas de circulation veineuse collatérale.

Le 28 novembre, une scintigraphie montre un foie normal, une splénomégalie importante avec aspect irrégulier du bord externe qui est à distance de la paroi. Il existe probablement un processus intrasplénique expliquant l'image observée de double encoche.

Une laparoscopie confirme la splénomégalie, la biopsie hépatique est normale.

Un transit oéso-gastro-duodénal et une fibroscopie oéso-gastrique montrent l'absence de varices oésophagiennes et d'hypertension portale.

Une artériographie sélective du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure, confirme une volumineuse splénomégalie avec un axe spléno-portal normal.

Les recherches étiologiques révélèrent :

- deux hémocultures furent négatives de même que les sérodiagnostics de Wright et Widal et les recherches de B K dans l'expectoration et le tubage gastrique.
- plusieurs recherches d'hématozoaires furent négatives.

.../...

- la bilharziose intestinale ne pouvait être retenue car la splénomégalie s'était développée trop rapidement, de plus le foie était de volume normal et sa biopsie ne montra pas d'œufs de S. Mansoni.
- en outre, de telles réactions ne sont pas habituellement observées au cours de la thérapeutique lors de la destruction de bilharzies adultes dans le système porte; d'autant qu'il s'agissait dans ce cas d'une bilharziose intestinale asymptomatique.
- une étiologie hématologique était plus probable : les examens confirmèrent un syndrome d'hémolyse intravasculaire.
- la déficience en G.6.P.D. dépistée systématiquement au C E A B H n'était pas présente chez ce malade.
- par contre, l'électrophorèse de l'hémoglobine révéla que le sujet était porteur du trait drépanocytaire.
- l'évolution clinique fut rapidement favorable, la râte diminua de volume au point de n'être plus perceptible début janvier 1974.
- ce syndrome hémolytique inhabituel au cours des traitements de bilharziose et spontanèment régressif, fut interprété sans preuve absolue comme un infarctus splénique.

Ainsi que nous l'avons vu, l'hypoxie par altitude, défaillance respiratoire ou l'effort physique donnent des accidents de falciformation.
Mais l'hypoxie tissulaire peut également être causée par une défaillance circulatoire.

Ainsi MC Cormick rapporte le cas d'une noire de 40 ans porteuse d'hémoglobine A S qui mourut par suite d'une anémie associée à une défaillance cardiaque congestive.

L'autopsie montra une falciformation massive des hématies qui semble avoir joué un rôle important dans le processus qui entraîna le décès.

Le même auteur relate le cas d'un noir de 40 ans porteur d'une hémoglobinose A S qui souffrit d'une intoxication alimentaire par des staphylocoques.

Il s'ensuivit un collapsus et le décès.

L'autopsie révéla également une falciformation massive des hématies qui semble avoir grandement contribué au décès.

.../...

Smith et Conley citent le cas d'un enfant porteur d'une tétralogie de Fallot qui présentait en outre falciformation des hématies et anémie.

Le diagnostic initial fut sicklanémie, mais après correction chirurgicale de l'anomalie cardiaque l'anémie disparut.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montra,en effet, que le patient était en réalité A S.
Ainsi l'anémie hémolytique s'était développée à cause de l'hypoxie qu'entraînait la malformation cardiaque cyanosante dont il souffrait.

D'autres circonstances favorisent également les accidents de falciformation, par d'autres biais que l'hypoxie.

L'acidose déjà envisagée plus haut, ainsi que la déshydratation en sont les exemples.

L'influence de la déshydratation est probablement exercée au travers de ses conséquences circulatoires.

L'augmentation de l'hématocrite et l'hypotension artérielle qu'elle peut produire, favorisent l'une l'augmentation de viscosité du sang, l'autre l'apparition d'une stase capillaire.

Il est facilement compréhensible que ces deux derniers facteurs influencent favorablement la formation de thromboses lorsqu'apparaît une falciformation des hématies.

Mc Cormick cite le cas d'une enfant noire âgée de 2 ans et porteuse d'hémoglobine A S qui mourut par suite d'une falciformation massive généralisée alors que seule une diarrhée fut constatée cliniquement et lors de l'autopsie.

Ce même auteur relate l'observation d'une noire âgée de 82 ans porteuse d'une hémoglobinose A S :

" brûlée au second degré sur 50 % de sa surface corporelle, son décès fut en partie expliqué par la découverte, à l'autopsie, d'une falciformation massive des hématies.

Ces deux décès par falciformation doivent probablement être reliés à la déshydradation causée par la diarrhée et les brûlures.

.../...

En conclusion :

La cause principale des accidents par falciformation est l'hypoxie quelle que soit son origine :

- altitude - défaillance respiratoire - effort physique -

défaillance cardiaque ou circulatoire -

L'acidose est également un facteur important, elle est le plus souvent dûe à l'effort musculaire, l'intoxication médicamenteuse et l'alcoolisme.

La déshydratation - l'infection et le froid jouent un rôle assez mineur dans la genèse de ces accidents.

F O R M E S C L I N I Q U E S

Il ressort des observations citées précedemment que la forme clinique principale que revêtent les accidents de falciformation, est celle qui comporte des thromboses ou des infarctus viscéraux.

Mc Cormick autopsia une série de 1248 individus de race noire.
Parmi eux 120 (9,6 %) se révélèrent porteurs du trait drépanocytaire A S.

Enfin, vingt deux d'entre-eux présentaient à l'autopsie les traces d'un infarctus viscéral.

Parmi les infarctus causés par la présence d'hémoglobine S le plus fréquent est de très loin l'infarctus splénique. Il représente en effet 50 % des infarctus découverts par Mc Cormick.
Viennent ensuite les localisations pulmonaires et cérébrales assez fréquentes. Enfin les autres localisations non exceptionnelles, sont :

- rénales, hépatiques, intestinales, surrénales, hypophysaires, osseuses et prostatiques.

Dans de nombreux cas il ne s'agit pas en réalité d'un, mais bien de plusieurs infarctus viscéraux associés.
Enfin, parmi toutes ces localisations il faut remarquer la particulière gravité de la localisation cérébrale souvent mortelle .

Deux formes cliniques très importantes ne comportant pas d'infarctus viscéral ressortent également nettement de ces observations :

- le décès brutal par falciformation massive :
c'est la forme clinique qui semble à l'origine de la plupart des accidents mortels de falciformation. Aucun facteur déclenchant particulier ne semble lui être associé plus spécialement.

On notera cependant que cette forme clinique est absente des observations recueillies par la médecine aéronautique.

Diggs émit à propos de cette forme clinique l'hypothèse que la falciformation massive et généralisée entrainerait un choc et une défaillance circulatoire aigüe aboutissant rapidement au décès.

- L'association à la crise de falciformation d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminé :

.../...

L'observation de Zimmerman et deux cas de Jones montrent en effet des similitudes frappantes et présentent un tableau clinique et biologique bien particulier.

Cas 1 de Jones :

Cliniquement on trouve épistaxis, hémorragie gastro intestinale.

Biologiquement : élévation du temps de Prothrombine, élévation du temps de coagulation, élévation du temps partiel de thromboplastine.

Cas 2 de Jones :

Clinique : hémorragies gastro intestinale, hémorragies aux points de ponction veineuse.

Biologie ; élévation du temps de Prothrombine, élévation du temps partiel de thromboplastine, diminution du fibrinogene, diminution des plaquettes.

Observations de Zimmerman :

Clinique : hémorragie intestinale et hémorragie aux points de ponction veineuse.

Biologie : élévation du temps de Prothrombine, élévation du temps partiel de thromboplastine, diminution du fibrinogène, diminution des plaquettes, présence de produits de dégradation du fibrinogène.

Il fait peu de doute qu'il s'agisse bien là de trois cas compliqués par une coagulation intravasculaire disséminée, entraînant un syndrome hémorragique associé à des signes biologiques d'une coagulopathie de consommation.

Il existe par ailleurs d'autres points communs intéressants à ces trois observations :

- ce sont tous trois des accidents dont l'issue fut fatale.
- ils furent tous trois provoqués par des efforts physiques.
- ils s'accompagnaient tous les trois enfin, d'acidose et d'hyperkaliémie importantes.

D I A G N O S T I C D I F F E R E N T I E L

Trois facteurs évocateurs orientent le diagnostic dans les formes cliniques les plus fréquentes :

- il s'agit d'abord du terrain : essentiellement des sujets de race noire.
- ensuite des circonstances : voyage en avion et altitude élevée sont évocateurs du diagnostic.
- enfin de la localisation : splénique assez souvent.

- ainsi pour la forme clinique que l'on pourrait appeler "classique" : infarctus splénique chez un sujet noir en altitude élevée, le diagnostic est aussitôt évoqué et sera confirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine.

- le diagnostic est plus difficile lorsqu'il s'agit de manifestations pulmonaires ou cérébrales apparues à haute altitude : il faut alors discuter surtout le diagnostic de "mal des montagnes". Ses principaux signes sont cérébraux, pulmonaires et oculaires et sont dus à des œdèmes cérébraux et pulmonaires.
  Les principaux arguments en faveur de la drépanocytose sont : la race noire du sujet, l'altitude si elle est modérée (en effet le "mal des montagnes" est rare au-dessous de 3000 mètres) l'apparition à l'effort (les premiers signes du"mal des montagnes" sont souvent nocturnes) et l'absence de troubles oculaires (ils sont pratiquement constants dans le "mal des montagnes").

- les formes cliniques survenant à haute altitude avec des localisations autres que spléniques, pulmonaires ou cérébrales sont de diagnostic difficiles
  Cependant, le seul argument de l'association altitude élevée et race noire doit faire penser à la drépanocytose quelles que soient les manifestations cliniques si elles n'admettent pas de cause indiscutable.

- formes cliniques non liées à l'altitude : mise à part la localisation splénique qui chez un sujet noir doit faire rechercher la drépanocytose, les autres localisations nombreuses et peu évocatrices rendent le diagnostic aléatoire.

  Cependant, la recherche de la falciformation est un examen très simple, il doit donc être entrepris systématiquement chez les patients de race noire qui présentent des manifestations cliniques inexpliquées associées à une possible cause d'hypoxie.

DEMOGRAPHIE DE LA SICKLEMIE EN ALTITUDE

L'hémoglobine S est très répandue, particulièrement en Afrique, pourtant la forme homozygote de cette hémoglobine est le plus souvent mortelle avant l'adolescence.

Au contraire, les sujets porteurs du trait drépanocytaire ne présentent aucun désavantages dans des conditions normales, ainsi Mc Cormick qui autopsia 1248 sujets noirs âgés de 1 mois à 90 ans montra que la moyenne d'âge atteinte par les sujets A S de l'échantillon (47, 3 ans) ne diffère pas de la moyenne d'âge atteinte par les 1104 sujets A A qui est de 47, 4 ans.

Comment expliquer la persistance à un taux élevé d'une hémoglobine léthale dans sa forme homozygote?

Beet a résolu ce problème en montrant que les sicklèmiques ont un avantage sélectif vis-à-vis du paludisme à P. Falciparum.
Les arguments principaux en faveur de ce fait, sont :

- plus grande fréquence du trait drépanocytaire chez les adultes que chez les enfants dans les régions d'hypérendémie palustre où la mortalité infantile dûe à la Malaria est importante.
- indices plasmodiques et spléniques moins élevés chez les sicklémiques.
- Parasitémie moins élevée chez les sicklémiques
- moindre fréquence des formes graves de la Malaria chez les drépanocytaires.
- enfin les taux de drépanocytose sont grossièrement parallèles à l'intensité de l'endémie palustre.

ainsi fut expliquée la répartition géographique de la sicklémie en Afrique.

Cette explication fut complétée par Lehmann et Raper qui remarquèrent que le taux de drépanocytose est influencé par l'origine raciale; ainsi les tribus d'origine Nilotique ont un taux d'hémoglobine S souvent supérieur à celui des tribus d'origine Hamitique.

Cependant, n'est il pas possible de la même manière de montrer que l'altitude élevée présente pour les sujets sicklémiques un désavantage sélectif important?

.../...

Ainsi Hiernaux notait dans une étude génétique des populations du Congo, que "la variabilité régionale du taux de sicklémie est extrême dans les régions à altitude tres variable, comme le Kivu et le Ruanda-Urundi où les deux variables (taux de sicklémie et altitude) présentent une corrélation élevée".

La variabilité intertribale est au contraire beaucoup moindre au sein d'un biotope homogène, où nous voyons des populations différentes avec un taux de sicklémie semblable. Il en concluait qu'il apparaît que le milieu a une influence modelante sur le taux de sicklémie et que le facteur en cause est la Malaria.

Livingstone reprit les études de Hiernaux en ajoutant l'altitude moyenne de l'habitat de chaque tribu. Il note que :
"ce facteur semble affecter la distribution du gène de la drépanocytose de manière très frappante. La corrélation entre l'altitude et la fréquence du gène S (r = 0,73) est significative au niveau de 1 %. On peut voir que toutes les tribus qui sont au-dessus de 1500 metres d'altitude ont des fréquences très basses du gene S, ceci est présumé dû au fait qu'il existe peu de paludisme à P. Falciparum à ces hauteurs.

Cependant, les tribus qui habitent des altitudes plus basses n'ont pas invariablement des fréquences élevées du gène S". Et il conclut : "ainsi d'autres facteurs en addition avec la sélection par P. Falciparum semblent être impliqués dans la détermination de la distribution du gene S dans cette partie de l'Afrique comme c'est le cas en Afrique occidentale".

"Au Ruanda-Urundi et au Congo belge il y a relativement peu de populations qui ne semblent pas être en équilibre pour le gène S, ou proches de cet équilibre et le facteur principal de la fréquence de ce gene semble être déterminé par la différence d'importance du paludisme qui est elle même dépendante de l'altitude.

Ainsi il apparaît comme un facteur stable en comparaison de celui du Libéria qui n'est pas associé à la différence de l'endémie de paludisme".

Allison tenta d'établir une corrélation nette entre le taux de drépanocytose et l'importance de l'endémie de paludisme à P. Falciparum. Pour cela il choisit d'étudier les tribus de l'est Africain car dans cette région il existe de grandes différences locales dans l'altitude et les précipitations.

Pour les mêmes raisons (grandes différences d'altitude) cette région permet d'étudier l'influence de l'altitude sur le taux de sicklémie des populations. Nous avons donc recherché l'altitude à laquelle furent testés les différents échantillons des tribus d'Ouganda.

.../...

Kenya et Tanzanie qu'étudia Allison.
Les résultats obtenus sont rapportés ci-dessous ainsi que les chiffres recueillis par Livingstone que nous avons cité plus haut.

A L L I S O N

1°) O U G A N D A							
Tribu	Altitude	% sicklémie		Tribu	Altitude	% sicklémie	
Bahima	1300 mètres	2,0	%	Kizu	1200 m	28,9	%
Teso	1220 "	14,8	%	Sukuma	1120 m	26,9	%
Luo	1260 "	25,7	%	Kerewe	1200 m	31,5	%
Lugbara	1220 "	23,7	%	Kara	1200 m	28,8	%
Madi	1220 "	22,6	%	Chagga	900 m	0	%
Iru	1380 "	5,5	%	Rusha	1360 m	0,8	%
Baganda	1220 "	19,5	%	Paré	900 m	7,4	%
Bakonjo	1500 "	9,7	%	Sambaa	900 m	8,7	%
Baamba	900 "	39,1	%	Zigüa	0 m	14,0	%
Chiga	1830 "	1,0	%	Dijo	0 m	27,3	%
Hutu	1860 "	3,0	%	Bondei	0 m	28,4	%
Twa	1860 "	0	%	Iraqw	2100 m	2,0	%
2°) K E N Y A							
Suba	1200 mètres	27,7	%				
Kisü	1800 "	4,8	%				
Kikuyu	1800 "	0,4	%				
Kamba	1800 "	0	%				
Masaï	750 "	0	%				
3°) T A N Z A N I E							
Kuria	1200 mètres	27,5	%				
Kuraya	1140 "	30,8	%				
Jita	1200 "	29,0	%				
Zanaki	1200 "	35,6	%				

.../...

L I V I N G S T O N E

1°) RUANDA - URUNDI

Tribu	Altitude	% sicklémie
Tutsi	1700 mètres	0,7 %
Hutu Ruanda	1800 mètres	2,6 %
Hutu Urundi	1700 "	6,0 %
Kosso	1000 "	13,0 %
Imoo	1000 "	11,0 %
Twa	1900 "	1,4 %
Havu	1600 "	2,5 %
Konde	1500 "	2,2 %

2°) C O N G O

Fuliru	1400 mètres	9,2 %
Héma	900 mètres	11,3 %

Tribu	Altitude		% sicklémie
Suwaga	1700	m	3,8 %
Shu	1800	m	4,5 %
Nyanga	1000	m	3,7 %
Tembo	1000	m	2,7 %
Mbuba	1000	m	18 %
Humu	900	m	18,1 %
Shi	1700	m	2,1 %

Si nous faisons pour ces cinquante échantillons une moyenne totale du taux de sicklémie, nous obtenons 13,4 %.

Si nous observons le taux de sicklémie pour les dix sept tribus qui vivent à 1500 mètres ou au-dessus, nous voyons qu'il est toujours inférieur à 10 % et que la moyenne se situe à 2,6 %.

Au contraire, pour les trente trois tribus vivant à moins de 1500 mètres d'altitude le taux de sicklémie moyen se trouve être de 19,5 %.

Est-il raisonnable de penser qu'un écart aussi considérable et aussi constant peut être uniquement causé par les différences de l'endémicité palustre selon l'altitude?

Il semble au contraire que les risques que fait courir l'hypoxie des hautes altitudes aux populations drépanocytaires, a interdit à ces dernières l'installation dans les régions d'altitudes élevées où elles se révélaient désavantagées par rapport aux tribus indemnes de sicklanémie.

C O N C L U S I O N S

L'anémie à hématies falciformes des noirs américains a été décrite par Herrick en 1910.

Emmel en 1917 proposa un test diagnostique pratique de falciformation in vitro entre lame et lamelle.

Neel en 1949 distingua les sicklanémiques homozygotes et les sicklémiques hétérozygotes.

Pauling en 1949 montra par l'électrophorèse que l'hémoglobine des sicklémiques migre plus lentement que l'hémoglobine normale.

En 1957, Ingram décrivit la particularité de l'hémoglobine S où sur la chaîne des acides aminés la Valine remplace un acide glutamique en position 6 de la chaîne Bêta.

Le mécanisme interne de la falciformation est expliqué par une polymérisation de l'hémoglobine S.
Mais déjà depuis Hahn et Gillepsie en 1927 on sait que le phénomène est réalisé in vitro et in vivo par l'anoxie et qu'il est réversible par réoxygénation.

Toutes les causes d'anoxie sont susceptibles de provoquer des accidents chez les sicklanémiques et même chez les sicklémiques qui, dans les conditions normales, supportent parfaitement bien leur hétérozygotisme.

Depuis longtemps sont connus les accidents de l'anesthésie chez les drépanocytaires même hétérozygotes; accidents liés à l'anoxie.

En aéronautique civile comme militaire il faut exclure des fonctions de personnel navigant technique, les sujets porteurs de cette hémoglobine et de ses associations.

Il est inconcevable de confier le pilotage à un porteur d'hémoglobine S.

Cette règle doit être assouplie pour le personnel commercial [illegible] de responsabilités dans la navigation.

Il est impossible en pratique de détecter la sicklémie chez tous les usagers des transports aériens. D'ailleurs le repos et la pressurisation de la cabine diminuent le risque d'incident dans les conditions normales de vol.
Une oxygénothérapie préventive et curative peut être cependant prévue.

.../...

Les médecins militaires doivent connaître le danger de l'anoxie chez les troupes noires aéroportées ou soumises à un entraînement physique intensif en montagne.

Les sports d'hiver et les compétitions sportives à des altitudes élevées, doivent être contrôlées médicalement.

Les athlètes drépanocytaires plus que les autres se soumettront à une adaptation progressive à l'altitude, si possible par paliers.

Le Médecin du travail doit connaître les dangers d'un travail manuel pénible à haute altitude pour des ouvriers migrants Africains porteurs du trait.

Les études d'hématologie géographique n'ont envisagé jusqu'ici la répartition de l'hémoglobine S qu'à la surface de la terre, mais la troisième dimension a été oubliée.

Il serait intéressant pour les anthropologues et les sociologues d'étudier l'incidence de la drépanocytose dans les villages africains situés à des altitudes entre 2000 et 3000 mètres.
Il est peu probable que des populations sicklémiques y prospèrent.

++++++++++++++++++++++++++

B I B L I O G R A P H I E

ALLISON A.C.
Transfert Roy. Soc. Trop. Méd. Hyg. 48 : 312,1954

BERNARD J. RUFFIE J.
Hématologie géographique PARIS 1966 Masson édit.

BERTLES J.F.
Arch. Intern. Méd. 133 : 538, 1974

BLANK A.M. FREEDMAN W.L.
Clin. Obs. Gynéc.' 12 : 123, 1969

BRUMPT L.C. BRAULT A. PAYS J.L.
Communication à la Société de Pathologie Exotique - 1975
En cours de publication

BRUMPT L.C. BRUMPT V.
Bull. Soc. Path. Exot. 51 : 217, 1958

BRUMPT L.C. BEN RACHID S.
Revue du Praticien 15 : 3073, 1965

BURCH G. DEPASQUADE U.P.
Dis. Chest. 48 : 225, 1965

CHARACHE S. CONLEY C.L.
Blood 24 : 25, 1964

CHIEN S. et Collaborateurs
Science 157 : 827, 1967

CHIEN S. et Collaborateurs
Am. J. Physiology 219 : 136, 1970

CONN H.O.
New England J. Méd. 251 : 417, 1954

.../...

COOLEY J.C. PETERSON W.L. ENGEL C.E. JERNIGAN J.P.
J. A. M. A. 154 : 111, 1954

DE TRAVERSE P.M. JAEGER G. COQUELET M.L. HENROTTE J.G.
BRUMPT L.C.
Semaine des Hôpitaux de Paris 22 : 1540, 1969

DIGGS L.W. JONES R.S.
Amer. J. Clin. Path. 22 : 1194, 1952

DIGGS L.W.
Lab. Clin. Méd. 17 : 913, 1932

DIGGS L.W.
Amer. J. Clin. Path. 44 : 1, 1965

DOENGES J.P. SMITH E.W. WISE S.P. BREITENBUCHER R.B.
J. A. M. A. 156 : 955, 1954

ELSDON - DEW R.
Nature 165 : 763, 1950

EMMEL V.E.
Arch. Internal Méd. 20 : 586, 1917

GREEN R.L. HUNTSMAN R.G. SERJEANT G.R.
British Méd. J. 4 : 593, 1971

GRIGGS R.C. HARRIS J.W.
Arch. Internal Méd. 97 : 319, 1956

HAHN E.V. GILLEPSIE E.B.
Arch. Internal Méd. 39 : 233, 1927

.../...

HAM T.H. CASTLE W.B.
Transfert Assoc. Am. Physicians 55 : 127, 1940

HARRIS J.W. et Collaborateurs
Arch. Internal Méd. 97 : 145, 1956

HARVIER P. FAULONG L. BRUMPT L.C.
Bull. Acad. Nat. Méd. 136 : 345, 1952

HENDERSON A.B. PRINCE A.E. GREENE J.B.
New England J. Méd. 264 : 1276, 1961

HENDERSON A.B. THORNELL H.E.
J. of Lab. and Clin. Méd. 31 : 769, 1946

HERRICK J.B.
Arch. Internal Méd. 6 : 517, 1910

HIERNAUX J.
Annales Musée Royal Congo Belge
Science Homme Anthropologie 1952, 1956

HIERNAUX J.
Annales Soc. belge Méd. Trop. 2 : 145, 1962

HOLZMANN L. FINN H. LICHTMAN H.C. HARMEL M.H.
Anesthesia Analgesia 48 : 566, 1969

INGRAM V.M.
Nature 180 : 326, 1957

JONES D.P. BINDER R.A. DONOWHO E.M.
New England J. Méd. 282 : 323, 1970

.../...

JUSTIN - BESANCON L. CORNET A. DE TRAVERSE P.M.
LEPARCO F. COQUELET M.L. GUERRE J.
Presse Médicale 71 : 1833, 1963

KLUG P.P. LESSIN L.S. RADICE P.
Arch. Internal Méd. 133 : 577, 1974

LANGE R.D. MINNICH V. MOORE C.V.
J. Lab. and Clin. Méd. 37 : 789, 1951

LAVERNHE J.
Nouvelle Presse Médicale 3 : 2351, 1974

LEHMANN H. RAPER A.B.
Nature 164 : 494, 1949

LEVIN W.C. THURM R.H. OZER F.L. DEGROOT W.
J. Lab. and Clin. Méd. 59 : 792, 1962

LIVINGSTONE F.B. GERSHOWITZ H. NEEL J.V. ZUELVER W.W.
SOLOMON M.D.
Am. J. of Physical Anthropology 18 : 161, 1960

MANT A.K.
Médecine Science and the Law 7 : 135, 1967

Mc CORMICK W.F.
Am. J. of Méd. Sciences 241 : 329, 1961

MOTULSKY A.G.
J. A. M. A. 155 : 388, 1954

MULLICK F.G. DELAGE C. IREY N.S.
Arch. of Environmental Health 26 : 221, 1973

.../...

NEEL J.V.
Science 110 : 64, 1949

NICHOLS S.D.
Rocky Mountain Médical J. 65 : 49, 1968

O' BRIEN R.T. PEARSON H.A. GODLEY J.A. SPENCER R.P.
New England J. of Méd. 287 : 720, 1972

PATACQ - CROUTZET J. ALLARD P. CARRE R. GRES J.
GIBERT A.
Revue de Méd. Aéronautique et Spatiale II : 39, 1972

PAULING L. ITANO H.A. SINGER S.J. WELLS I.C.
Science 110 : 543, 1949

PAULING L .
Faraday Society Discussion 13 : 170, 1953

PERUTZ M.F. LIQUORI A.M. EIRICH F.
Nature 167 : 929, 1951

PIERON R. DECROIX G. MALKA G. KOURILSKY R.
Coeur et Méd. Interne 4 : 163, 1967

PIERON R. DEMAY C. JACQUILLAT C. VERLEY J.M. KOURILSKY R.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 113 : 888, 1962

PRATT THOMAS H.R. SWITZER P.K.
Southern Méd. J. 42 : 376, 1949

ROSENBAUM
Arch. Otolaryngology 82 : 307, 1965

.../...

ROTTER R. LUTTGENS W.F. PETERSON W.L. STOCK A.E.
MOTULSKY A.G.
Annals Internal Méd. 44 : 257, 1956

SCHENK E.A.
Annals Internal Méd. 60 : 465, 1964

SINGER K. SINGER L.
Blood. 8 : 1008, 1953

SMITH E.W. CONLEY C.L.
Nat. Acad. Sc. Nat. Res. Council Pub. 554 : 276, 1958

SMITH E.W. CONLEY C.L.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 96 : 35, 1955

STOCK A.E.
Annals Internal Méd. 44 : 554, 1956

SULLIVAN B.H.
Annals Internal Méd. 32 : 338, 1950

THOMA G.W.
Am. J. Méd. Sc. 226 : 412, 1953

THOMPSON G.R.
British Méd. J. 2 : 976, 1963

WILLIAMS J.R.B.
British Méd. J. 2 : 1342, 1963

WILSON R.
Annals Internal Méd. 78 : 421, 1973

ZIMMERMAN J. MUMMERT K. GRANATIR R. CIOFFI R.
Military Méd. 139 : 313, 1974

ZYPERMAN H.H. GRAHAM J.L.
Am. J. Surg 103 : 269, 1962

Vu, le Président de Thése

Professeur L.C.BRUMPT ,

Vu,le Doyen de la Faculté

Professeur E. FOURNIER

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université
Paris 7
Michel A L L I O T.